

구강편평세포암종 환자에서의 혈액 점도와 혈액 변형성 변화에 대한 연구

윤필영 · 명 훈 · 이종호 · 정필훈 · 김명진

서울대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2004;30:181-185)

CHANGE OF BLOOD VISCOSITY AND DEFORMABILITY IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA PATIENTS

Pil-Young Yun, Hoon Myoung, Jong-Ho Lee, Pill-Hoon Choung, Myung-Jin Kim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Seoul National University

Malignant tumor have hypoxic cell fraction, which makes radio-resistant and hypoxia in tumor is a result from the blood flow decrease caused by increase in blood flow resistance. Blood viscosity increase is major factor of increased blood flow resistance and it could be attributed to the decrease in blood deformability index. For the evaluation of the change of blood viscosity and blood deformability in oral squamous cell carcinoma, we perform the test of the change of those factors between the normal control group and oral squamous cell carcinoma cell patient group. Relative viscosity measured against distilled water was 5.25 ± 0.14 for normal control group, and 5.78 ± 0.26 for the SCC patient group and there was statistical significance between the groups. However, there was no significant difference between the groups in blood viscosity between the groups by tumor size (T1+T2 vs T3+T4). Also, there was no significant difference between the normal control group and SCC patient group in blood deformability index and between the groups by tumor size (T1+T2 vs T3+T4). Increase in blood viscosity was confirmed with this study and it can be postulated that modification blood viscosity might contribute to decrease of hypoxia fraction in oral squamous cell carcinoma, thus improve the effect of radiotherapy and it can be assumed that the main factor of blood viscosity increase is not decrease of blood deformability in oral squamous cell carcinoma.

Key words : Oral squamous cell carcinoma, Blood viscosity, Blood deformability

I. 서 론

구강암은 다른 고형성 종양과 마찬가지로 종양으로 인한 전신적 생리학적 변화를 일으킬 것으로 추측되는데 악성 구강 종양 환자의 정상인과 비교하여 생리적 변화에 대한 연구는 드물다. 악성 종양에 대한 수술 후 재발을 조기에 발견하는 면에서 또는 수술 전후 방사선 치료의 효과를 극대화하기 위해 구강암 환자의 전신적 생리학적 변화에 대한 연구를 통해 종양의 진단과 치료에 응용하는 것은 의미 있는 일이다.

고형성 악성 종양 환자의 알려진 생리학적 변화 중 본 연구에서 조명하고자 하는 것은 종양세포의 저산소 상태에 대해서이다. 이전의 실험적, 임상적 연구를 통해 고형성 종양 내에 상당 부분 (10~20%)의 저산소 세포군이 존재함이 밝혀졌는데^{1,2}, 이러한 저산소 세포는 방사선 치료 시 방사선의 주된 항암 효과 매개체인 자유기 (free radical)에 의한 세포사 효과에 저항성이 강하여 수술 전 후 방사선 치료의 효과를 떨어뜨리는 원인으로 작용한다³. 이미 여러가지 종양에서 저산소 종양세포군의 존재가 증명되었고 이를 개선하려는 노력이 이루어졌는데, 현재 구강암의 주된 치료법 역시 수술 및 방사선 치료임을 감안한다면 이러한 저산소 세포군의 감소를 통한 치료율의 증대를 가져오는 방법을 개발하는 것이 필요하다.

저산소 세포군이 생기는 원인은 종양 내 신생혈관 생성 (angiogenesis)이 종양세포의 성장에 비해 느려 종양세포 내로 혈액공급이 부족해지는 근본적인 원인과 일반적인 정상조직 내에 비해 비균질적인 종양 내 혈관분포에 기인한 혈류부족, 그리고 여러

명 훈

110-749 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

Hoon Myoung

Department of OMFS, College of Dentistry, Seoul National University,
Yeon-gun dong 28, chong-ro ku, Seoul, 110-749, Korea
Tel : 82-2-760-3059 Fax : 82-2-766-4948
E-mail : myoung@snu.ac.kr

※ 이 논문은 2003년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구 되었음 (KRF-2003-041-E20224).

가지 원인에 의한 혈류저항의 증가에 따르는 혈류감소 등이 그 원인으로 제시되고 있는데⁸⁶⁾, 본 연구에서 다루고자 한 원인은 혈류저항 증가를 일으키는 것으로 제시된 인자 중 구강암 환자에서의 혈액 점도(blood viscosity)의 변화여부를 알아보는 것이며 혈액점도의 증가를 일으키는 원인 중 비이상적인 혈구 변형성으로 인한 혈구의 모세혈관 통과 속도의 저하, 즉 구강암 환자의 혈액 변형성 (blood deformability)의 변화에 대한 것이다. 종양 환자의 혈액 점도가 증가하는 현상은 일부 고형성 종양에서 보고되었고⁷⁾ 혈액 변형성의 변화 역시 보고된 바 있으나 구강 내 발생한 악성 종양 환자의 경우에 대해서는 거의 보고된 바 없다. 이에 본 연구에서는 구강에 발생하는 악성 종양 중 가장 많이 발생하는 구강편평세포암종 환자에서의 혈액 점도 및 혈액 변형성을 정상인과 비교하여, 구강편평세포암종 환자의 혈액 점도가 혈액 동력학적 예후 표지자로서 유용할 수 있는지 그 가능성을 알아보려고 하였다.

II. 연구재료 및 방법

1. 실험대상

서울대학교병원 구강악안면외과에서 구강편평세포암종으로 최종 진단된 환자 중, 술 전 MRI 소견 상 종양의 크기가 3cm 이상 이고 연령대가 50~60세인 남녀환자를 대상으로 하였다. 이때 혈액의 점도에 영향을 미칠 수 있는 고혈압, 당뇨병, 심혈관계 질환, 만성 간질환, 혈우병, 결체조직질환, 혈액암 등의 질환을 가지지 않은 16명의 환자를 대상으로 실험을 진행하였다. 혈액의 채취 시 각 환자는 진단 후 수술, 항암약물요법, 방사선 요법을 받지 않은 상태였으며 정상대조군으로는 상기한 질환에 이환되지 않은 같은 연령대의 정상인 27명을 설정하였다.

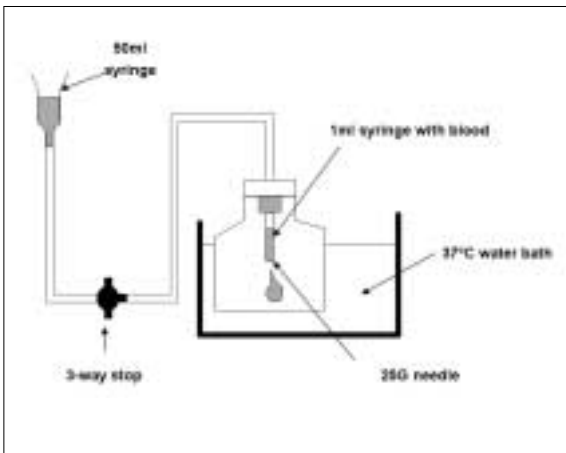


Fig. 1. Schematic presentation of blood viscosity measurement.

2. 혈액채취

혈액채취 및 관리는 Park 등⁸⁹⁾이 이전 연구에서 시행한 바와 동일하게 시행하였다. 요약하자면, 5g의 EDTA를 증류수 20ml에 녹여 만든 EDTA 용액 20 μl를 tube에 담아 혈액채취용 튜브로 사용하였다. 혈액은 상완의 brachial vein에서 적혈구의 손상을 줄이기 위해 18G needle을 사용하여 정맥혈을 2~3ml 채취하였으며 EDTA 튜브에 옮겨 담은 후 충분히 흔들어 혈액의 응고를 방지하였다. 혈액 채취 후 1시간 이내에 혈액 점도 측정을 하였으며 혈액의 온도를 유지 하기 위하여 37°C 부란기에서 15분 방치 후 사용하였다.

3. 혈액점도 측정

혈액점도의 측정은 Park 등⁸⁹⁾이 이전 연구에서 시행한 바와 동일하게 시행하였다. 요약하자면, 25G 척수 천자침 (외경 0.5mm, 내경 0.3mm, 길이 89mm)와 연결된 1ml 주사기에 채취한 혈액 중 0.7 ml의 전혈을 채우고, 수온 37.5°C로 유지되고 있는 1000ml 유리병안에 위치시킨 후, 측정점에서 60cm 상방에서 수압을 가하여 0.5ml의 혈액이 주사침을 통과하는데 소요되는 시간을 측정하였다(Fig. 1). 매 측정 시마다. 증류수로 보정을 시행하였다. 혈액의 상대점도는 다음의 식을 이용하여 구하였다.

$$\text{상대점도} = \frac{0.5\text{ml의 전혈이 통과하는 시간 (sec)}}{0.5\text{ml의 증류수가 통과하는 시간 (sec)}}$$

4. 적혈구 용적률 및 적혈구 변형성의 측정

적혈구 변형성의 측정은 Reid 등¹⁰⁾이 고안한 여과방법 (filtration method)를 이용하였다(Fig. 2). 내경 1.1~1.2mm, 길이

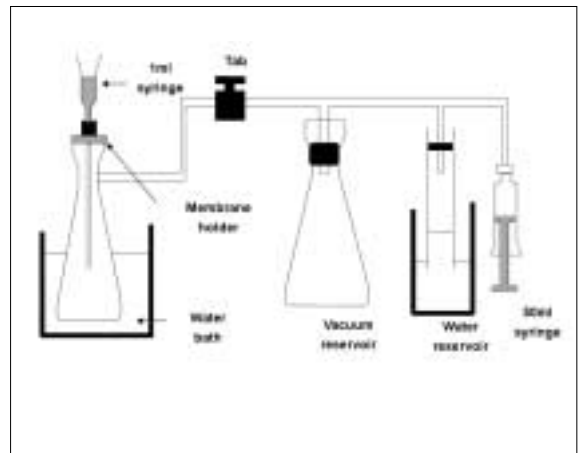


Fig. 2. Schematic presentation of filtration apparatus for measurement of blood deformability.

75mm의 적혈구 용적을 측정용 모세관 (Chase Instrument Co, USA)에 50mm 높이로 모세관 현상을 이용하여 전혈을 채운 후 한 쪽 끝을 알코올 램프에 녹여 밀봉하고, 15,000g로 5분간 원심 분리하여 적혈구 용적을 측정하였다. 혈액의 여과는 5 μ m의 미세한 구멍을 가지고 있는 polycarbonate membrane filter (Hemaphile[®], Costar, USA)를 membrane holder (Nuclepore[®]; Costar, USA) 내부에 삽입하여 결합된 여과장치를 20cm 높이의 물기둥을 이용하여 음압이 걸려있는 장치와 연결하고 탭을 여는 순간 여과가 시작될 수 있도록 하였다. 혈액의 여과가 이루어지는 대기 주변의 온도가 체온과 같은 수준으로 유지되도록 여과장치는 37.5 $^{\circ}$ C로 유지되고 있는 수조에 설치하고, 1ml의 전혈을 주사기에 채워서 측정장치에 결합하였다. 탭을 열고 여과가 시작되는 시점부터 1ml의 전혈이 모두 통과하는 시간을 측정하였다. 1ml의 전혈이 통과되는 시간을 이용하여 1분간 통과되는 혈액의 용적을 구하고 적혈구 용적을 곱하여 1분간 통과된 적혈구의 용적을 구함으로써 적혈구 변형성 지수 (RBC deformability index)를 구하였다.

$$\text{적혈구 변형성 지수 (ml/min)} = 60(\text{sec/min}) / 1\text{ml의 전혈이 통과되는 시간 (sec)} \times \text{적혈구 용적률} / 100$$

5. 통계분석

실험군과 대조군의 차이에 대한 통계적 분석은 t-test를 이용하였고 유의수준은 95% ($p < 0.05$)로 설정하였다.

III. 연구결과

1. 구강편평세포암종 환자에서의 혈액점도의 변화

구강편평세포암종 환자의 혈액점도 측정에서 대조군의 상대 점도 ($n=27$)는 5.25 ± 0.14 였으며 암종 환자군의 상대 점도 ($n=16$)는 5.78 ± 0.26 이었다. 대조군 혈액의 상대 점도에 비해 구강편평세포암종 환자군 혈액의 상대점도는 약 10%의 점도 증가를 보였으며 통계적으로 유의성이 있었다($p < 0.05$, Fig. 3). 구강편평세포암종 환자의 TNM 분류상 종양의 크기에 따라서 small mass group(T1+ T2, $n=6$)와 large mass group (T3 + T4, $n=10$)으로 나누어 혈액점도 변화를 측정된 결과, 비교적 종양의 크기가 작은 환자군에서의 혈액점도는 5.72 ± 0.74 였으며, 종양의 크기가 비교적 컸던 환자군에서의 혈액점도는 5.81 ± 0.58 로서 종양의 크기가 비교적 큰 환자군에서의 혈액점도가 다소 높게 나타났으나 통계적 유의성은 없었다($p > 0.05$, Fig. 4).

2. 적혈구 변형성의 측정

대조군에서 1ml의 전혈이 여과되는데 걸린 시간은 23.4 ± 3.2 초, 적혈구 용적율은 $46.2 \pm 6.2\%$ 였고 이 결과를 적혈구 변형성 지수 산출식에 대입하여 얻어진 적혈구 변형성 지수는 1.185 ± 0.214 ml/min으로 나타났다. 한편 구강편평세포암종 환자군에서 1ml의 전혈이 여과되는데 걸린 시간은 24.8 ± 4.3 초, 적혈구 용적율은 $42.3 \pm 2.1\%$ 였으며 같은 식에 대입하여 얻어진 적혈구 변형성 지수는 1.023 ± 0.241 ml/min으로 나타나 적혈구 변형성 지수의 감소를 나타냈다. 두 군간의 적혈구 변형성 지수간에는 유의한

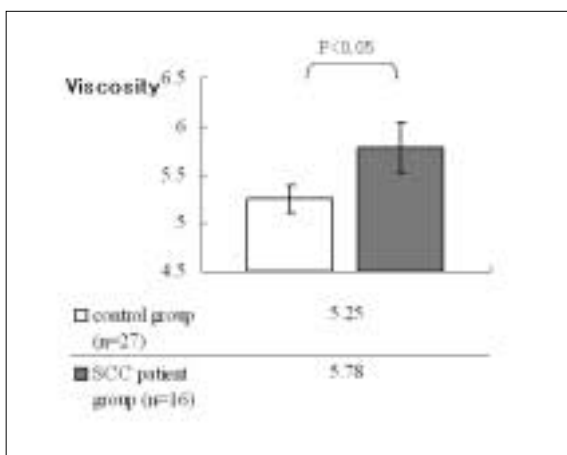


Fig. 3. Blood viscosity between the control group and SCC patient group.

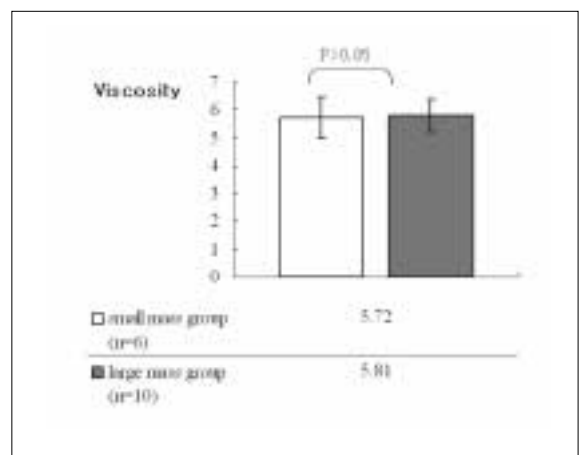


Fig. 4. Blood viscosity between the small mass group (T1+T2) and large mass group (T3+T4).

Table 1. Blood deformability index between the control group and SCC patient group

Group	RBC deformability index (ml/min)	% difference	P value
Control (n=27)	1.185±0.214		0.082
SCC (n=16)	1.023±0.241	-14.7%	

차이가 없었다($p>0.05$, Table 1). 한편 구강편평세포암종 환자의 TNM 분류상 종양의 크기에 따라서 small mass group(T1+T2, n=6)와 large mass group (T3+T4, n=10)으로 나누어 적혈구 변형성의 변화를 측정한 결과 역시 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

IV. 고 찰

Thomilson과 Gray¹⁰⁾에 의해 종양 내 저산소 세포군의 존재가 규명되고 방사선 치료에 있어 저항성을 증가시키는 원인으로 제기된 이후 저산소 세포가 만들어지는 기전에 대한 연구가 진행되었다. 현재까지 알려진 기전으로는 종양 내 혈액의 급격한 감소에 따르는 결과로 보고 있는데 이는 종양 내 사행성 (tortuous) 혈관 증가와 혈액 점도성 증가로 인한 것으로 보고 있다^{7,12)}. 혈액의 점도는 혈장의 점도, 적혈구 용적률, 적혈구 응집, 적혈구 변형성, 혈장단백의 농도에 의해 결정되는데 이 중에서 적혈구의 변형성 변화는 혈구의 미세혈관 통과를 결정짓기 때문에 미세혈관부분의 혈액점도 증가에 가장 큰 영향을 미친다. 원형의 적혈구가 큰 혈관에서 좁은 혈관을 통과할 때 방추형으로 모양이 변하면서 원활히 통과를 할 수 있는 능력을 의미하는데 적혈구 변형성 능력의 저하는 혈전 생성을 촉진하여 동맥경화와 고혈압, 뇌출혈을 야기할 수 있다¹³⁾. 정상인 경우, 적혈구는 변형성이 좋아 최소 직경의 혈관인 모세혈관도 잘 통과하게 되지만 생리적, 병적 변화에 의해 적혈구 변형성이 낮아지면 적혈구의 모세혈관 내 이동이 원활치 못하게 되고 혈관 내 저류됨으로 인하여 혈류 저항이 증가하면서 결과적으로는 미세혈류의 감소가 초래된다¹⁴⁾. 이는 이미 용혈성 빈혈, 심뇌혈관계 질환의 연구에서 적혈구 변형성의 감소가 이러한 질환의 중요 원인으로 보고되었고, 한의학계에서도 뇌출혈, 뇌경색, 고혈압, 협심증, 당뇨병, 혈관성 노인성 치매 등의 질병이 혈구의 점도 변화와 밀접한 관련이 있다고 생각하여 혈구변형성과 혈액 점도 개선을 위해 각종 천연물 약제를 발달시켜 왔다. 선행 연구들은 암종에 있어서도 적혈구 변형성에 변화를 보여주고 있다고 보고하고 있는데 암종 연구에 있어서 표지자나 각종 항원, 항체 등에 관한 연구와 더불어 혈액 자체의 물성에 관한 연구가 필요함을 시사한다. Cohen¹⁵⁾은 종양세포를 이식한 후 종양이 성장함에 따라서 적혈구 변형성이 감소하는 시기에 종괴의 중앙 괴사 (central necrosis)가 일어난다고 보고하였다. 이는 종양 내 혈류장애가 적혈구 변형성의 저하로 인한 것임을 증명하는 것이다. 그들은 폐암 환자에 있어서 적혈구 변형성의 감소와 빈혈, 적혈구 평균혈구용적(MCV)의 증가가

관찰되었으며 적혈구 변형성의 저하는 종양 내 산소분압을 낮추어 종양으로의 항암제의 전달의 감소를 초래한다고 하였다. 한 연구에 의하면 인위적으로 고혈당 상태를 만들어 적혈구의 변형성을 증가시킨 후 종양에 관류 시켰을 때 점도성 저항이 증가하고 종양의 혈류량이 감소하였다고 증명하여 적혈구 변형성의 저하로 인한 종양내 혈류 감소를 보고하였다¹⁶⁾. 이후, 악성 흑색종 환자에서 정상인에 비해 혈액 점도의 증가와 적혈구 변형성의 감소를 보고하였고¹⁷⁾ 간암 환자에서 적혈구 변형성의 측정이 술 후 환자 관리에 유용하게 쓰일 수 있다고 보고하였다¹⁸⁾.

구강암은 인종, 지역별로 차이는 있으나 1년에 인구 10만 명 당 약 2~6명씩 새로이 발생한다고 알려져 있으며 악성종양의 약 3~5%정도를 차지하는 것으로 알려져 있다^{19,20)}. 이러한 수치로 보아 구강암은 매우 중요하게 다루어야 할 악성암의 하나이며, 발생하게 되면 발생부위의 해부학적 복잡성과 림프절 전이로 인해 불량한 예후를 보이므로 병소의 조기 발견과 예후 예측에 의한 명확한 치료 프로토콜의 수립이 생존률 증진에 필수적이라고 할 수 있다. 현재까지 구강암 환자에서의 혈액 변형성 및 혈액 점도의 변화와 관련 되어 보고된 바는 없어 저자 등은 이전 동물 실험 연구에서 구강암을 이종이식한 누드 마우스의 종양 부피가 증가함에 따라 혈액 점도가 증가하는 것을 보고한 이후로 실제 구강암 환자의 혈액을 직접 채취하여 혈액 점도 및 혈액 변형성 변화를 측정하고자 본 연구를 계획하였다. 본 연구 결과에서 알 수 있듯이 악성 구강편평세포암종 환자의 혈액 점도는 정상군에 비해 유의하게 높아져 있는 것으로 측정되어 이전 연구 및 동물실험 연구와 같은 결과를 나타냈다. 그러나 예상했던 것과는 달리 적혈구 변형성 지수는 비록 대조 정상군의 적혈구 변형성에 비해 저하된 수치를 나타냈지만 통계적인 유의성을 발견할 수 없었다. 이는 구강편평세포암종 환자의 경우, 혈액점도의 변화에 적혈구 변형성의 감소가 미치는 영향이 적다는 것을 의미한다. 즉, 구강편평세포암종의 경우, 해부학적, 유전학적 특성상, 종양내 혈관의 생성이 활발하고, 이는 혈관을 통과하는 적혈구의 변형성에 의존하기 보다는 사행성 혈관의 생성, 기형혈관의 증가등에서 그 이유를 찾을 수 있겠으나 이에 대한 검증은 다른 형식의 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다. 또한 본 연구에서는 종양의 크기를 T3와 T4군으로 나누어 혈액점도와 혈액변형성의 차이를 알아보고자 하였는데, 두 군간에 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 이전 연구에서 저자 등은 이종이식된 누드마우스에서 자라는 구강암의 크기가 커질수록 혈액의 점도가 증가하는 것을 관찰하였는데 TNM system의 T (tumor size)에 의거한 두 군간에 혈액 점도 차이가 나타나지 않았다는 것은 고식적으로 사용되고 있는 TNM분류는 혈액 변형성이나 혈액 점도의 기준이 될 수 없음을 시사하는 것이었다. 또한 본 연구에 이용된 환자의 수가 제한적이어서 보다 많은 수의 실험을 통해 연구결과에 대한 검증이 필요할 것으로 생각한다. 본 연구에서는 비록 구강편평세포암종 환자의 혈구 변형성의 변화를 알 수는 없었으나 암종이환 환자의 혈액 점도의 증가가 관찰되었으므로 이는 구강편평세포암종의 방사선치료 시 치료효과의 감소를 야기하는 요인으로 작용할 가능성이 높으며, 혈액점도 감소를 통한 구강편평세포암종

의 술 전, 후 방사선 치료효과를 높이는 노력이 필요함을 시사하였다.

전술한 바와 같이 우리나라에서는 한방에서도 뇌출혈, 뇌경색, 고혈압 등 혈액 점도 변화가 원인으로 작용할 수 있는 질환의 개선을 위해 각종 천연물 약제를 발달시켜 왔기 때문에 이에 대한 연구를 보다 심도 있게 진행할 수 있는 가능성을 가지고 있다고 판단되는데 혈액의 점성이 높아지는 당뇨병이나 고혈압 등의 질환을 치료하는 시도로서 제시된 diethylamine chromocarbe 등의 약물의 응용을 고려할 수도 있겠다.

적혈구 변형성의 측정방법은 여러 가지가 제시된 바 있으나 본 연구에서 사용한 방법은 filtration method였으며 적혈구만 이용하는 방법은 적혈구 부유액을 만드는 과정에서 변형성이 저하된 적혈구가 제거될 가능성과 적혈구 변형성의 변화를 초래할 위험성이 있고 인체내의 생리적 환경과 차이가 많다는 단점이 있으며 부유액을 만드는 과정 자체가 실용적이지 못하므로 백혈구 및 혈소판이 적혈구의 여과에 영향을 미칠 수 있다는 단점이 있으나 간단하면서도 인체 내 환경을 반영하는 전혈 여과법을 시행하였다. 그러나 본 연구에서 사용한 측정기구는 Reid 등이 고안한 방법이었으며 임상적으로 실용화하기에는 너무 고전적이고, 부피가 크며, 전혈이 많이 필요하다는 단점이 있다. 적혈구 변형성이나 혈액 점도 측정에 있어 실용화를 위해서는 측정방법의 간편성과 컴퓨터를 이용한 디지털화가 필수적일 것으로 판단되며, 이에 대한 연구 투자가 이루어져야 할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Powers WE, Tolmach LJ : A multicomponent x-ray survival curve for mouse lymphosarcoma cells irradiated in vivo. *Nature* 1963; 16:197:710-711.
2. Denekamp J, Fowler JF, Dische S : The proportion of hypoxic cells in a human tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2(11-12):1227-1228.
3. Moulder JE, Rockwell S : Hypoxic fractions of solid tumors: experimental techniques, methods of analysis, and a survey of existing data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(5):695-712.
4. Hall EJ : The oxygen effect an reoxygenation. In *Radiology for the*

- radiologist. (4th Ed)J. B. Lippincott, Philadelphia 1994:pp133-152.
5. Falk P : The vascular pattern of the spontaneous C3H mouse mammary carcinoma and its significance in radiation response and in hyperthermia. *Eur J Cancer* 1980;16(2):203-217.
6. Bugajski A, Nowogrodzka-Zagorska M, Lenko J, Miodonski AJ : Angiomorphology of the human renal clear cell carcinoma. A light and scanning electron microscopic study *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989;415(2):103-113.
7. Miller B, Heilmann L : During treatment. *Cancer*. 15;62(2):350-354. Hemorheologic variables in breast cancer patients at the time of diagnosis, 1988.
8. Park SW : Study of blood viscosity and blood deformability in malignant tumor patient. *SNUMC* 2002.
9. Oh DH : Effect of Ginko biloba extract on the mouse erythrocyte deformability. *SNUMC* 1996.
10. Reid HL, Barnes AJ, Lock PJ, Dormandy JA, Dormandy TL : A simple method for measuring erythrocyte deformability. *J Clin Pathol* 1976;29(9):855-858.
11. Thomlinson RH, Gray LH : The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955;9(4):539-549.
12. Miller B, Heilmann L : Hemorheological parameters in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 1989;33(2):177-181.
13. Mokken FC, Kedaria M, Henny CP, Hardeman MR, Gelb AW : The clinical importance of erythrocyte deformability, a hemorrheological parameter. *Ann Hematol* 1992;64(3):113-122.
14. Mohandas N, Chasis JA : Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol* 1993;30(3):171-192.
15. Cohen MH : Impairment of red blood cell deformability by tumor growth. *Natl Cancer Inst.* 1979;63(2):525-526.
16. Sevic EM, Jain RK : Effect of red blood cell rigidity on tumor blood flow: increase in viscous resistance during hyperglycemia. *Cancer Res* 1991;51(10):2727-2730.
17. Dintenfass L, Fu-lung L : Plasma and blood viscosities, and aggregation of red cells in racehorses. *Clin Phys Physiol Meas* 1982; 3(4):293-301.
18. Horii K, Kubo S, Hirohashi K, Kinoshita H : Changes in erythrocyte deformability after liver resection for hepatocellular carcinoma associated with chronic liver disease. *World J Surg* 1999;23(1):85-90.
19. Boring CC, Wquires TS, Tong T : Cancer statistics. *Cancer J. Clin* 1992;42:19-38.
20. Wong DTW, Todd R, Tsuiji T, Donoff RB : Molecular biology of oral cancer. *Crit Rev Oral Biol* 1996;7:319-328.